

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 9/48</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/01371</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 13 janvier 2000 (13.01.00)
<b>A</b> <b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR99/01614 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 5 juillet 1999 (05.07.99) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 98/08664 7 juillet 1998 (07.07.98) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> LOMBARDIN, Pascal [FR/FR]; 6, rue Adrien Damalix, F-94410 Saint-Maurice (FR). GROSSIORD, Jean-Louis [FR/FR]; 9, square P. Ronsard, F-91250 Saint-Germain-les-Corbeil (FR). SEILLER, Monique [FR/FR]; 9, avenue Fontenelle, F-92330 Sceaux (FR). LEVERD, Elie [FR/FR]; 20, chemin de Cazers-Bas, F-81100 Castres (FR). GOUTAY, Eric [FR/FR]; 36, Les Côteaux de Marrast, F-31650 Lauzerville (FR). BOUGARET, Joël [FR/FR]; Rue de la Mairie, F-31570 Lanta (FR). <b>(74) Mandataires:</b> MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> THIXOTROPIC FORMULATIONS FOR FILLING CAPSULES <b>(54) Titre:</b> FORMULATIONS THIXOTROPES POUR LE REMPLISSAGE DE GELULES <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns liquid or pasty thixotropic compositions containing an active substance for filling capsules at room temperature. The compositions become fluid by the effect of shearing when they pass through the filling nozzle, then recover their consistency with sufficient intensity and rapidity to prevent, after filling, any leak between the two capsule parts. Said compositions are characterised in that their rheological properties are specially adapted for filling and for optimal thixotropic recovery of consistency. They are preferably in the form of dispersions supporting amphiphilic excipients. Said compositions enable the formulation of active liquid, pasty and even solid substances.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne des compositions thixotropes liquides ou pâteuses contenant une substance active destinées au remplissage de gélules à température ambiante. Les compositions se fluidifient sous l'effet du cisaillement lors du passage de la buse de remplissage, puis se restructurent du foyer suffisamment intense et rapide pour éviter, après le remplissage, toute fuite entre les deux parties de la gélule. Les compositions de l'invention sont caractérisées par leurs propriétés rhéologiques spécialement adaptées pour un remplissage et une reprise de thixotropie optimum. Elles sont de préférence sous la forme de dispersions soutenant des excipients amphiphiles. Ces compositions permettent la formulation de substances actives liquides, pâteuses et même solides.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

« Formulations thixotropes pour le remplissage de gélules »

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques ou  
5 vétérinaires, diététiques ou cosmétiques thixotropes contenant une ou plusieurs  
substances actives, destinées au remplissage à température ambiante, de  
capsules à enveloppe dure appelées gélules.

On entend par température ambiante, une température sensiblement comprise  
10 entre 15 et 30°C.

Deux types de capsules sont utilisés pour les médicaments destinés à  
l'administration orale, rectale ou vaginale: les capsules à enveloppe molle et les  
capsules à enveloppe dure.

15 Les compositions pharmaceutiques unitaires liquides ou pâteuses sont  
traditionnellement présentées en capsules molles. Cependant, le procédé de  
fabrication des capsules molles nécessite le recours à des installations  
complexes et à des façonniers spécialisés, si bien que l'utilisation de gélules  
20 peut, pour des raisons économiques, lui être préférée.

Les gélules sont, quant à elles, traditionnellement utilisées pour le  
conditionnement des substances solides comme les poudres et les granulés.  
Dans certains cas, le remplissage des gélules avec des substances solides  
25 présente certains problèmes techniques tels que, d'une part, la génération de  
poussières contaminantes lors de la manipulation de substances actives et  
toxiques (anticancéreux, hormones) - ce qui peut s'avérer particulièrement  
dangereux - et, d'autre part, le remplissage non uniforme d'une gélule à l'autre  
lorsque la ou les substances actives sont faiblement dosées.

30 C'est pourquoi, une substance active solide peut être associée à un véhicule  
liquide avant d'être conditionnée en gélules (US H 672).

L'utilisation d'un véhicule liquide pour le remplissage de gélules soulève également des problèmes, car le liquide peut s'écouler entre le corps et la tête de la gélule. Les fuites sont généralement évitées par scellage des gélules (EP-488 181 et WO-91/02520). Cette opération de scellage nécessite un savoir-faire  
5 particulier et une étape supplémentaire entraînant un surcoût non négligeable.

Une alternative au scellage des gélules a été proposée. Elle consiste à remplir les gélules avec une composition contenant le principe actif à l'état dissous ou dispersé. Cette même composition est liquide ou pâteuse et de faible viscosité  
10 lors du remplissage et s'épaissit ensuite à l'intérieur des gélules.

Selon un premier mode de remplissage, dit "remplissage à chaud", la composition, qui est pâteuse à température ambiante, est fluidifiée par chauffage (EP-49 909). Cette méthode ne peut pas s'appliquer à des principes actifs  
15 thermo-sensibles comme certains anticancéreux, vitamines et antibiotiques.

Selon un deuxième mode de remplissage, dit "remplissage à température ambiante", GB-1 590 864 propose des compositions telles que

- 20 - leur viscosité à  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  est comprise entre 500 et 5 000 mPa.s, de préférence entre 1 000 et 3 000 mPa.s, mesurée à 450 tours par minute sur un viscosimètre Haake,

et telles que,

25

- leur tension de surface est supérieure à 20 dynes/cm, de préférence à 30 dynes/cm.

GB-1 590 864 ne précise pas cependant quelle doit être la viscosité des  
30 compositions au repos.

Par ailleurs, un troisième mode de remplissage combinant les deux premiers a été décrit dans EP-49 909. Selon cette méthode, on chauffe à  $40^\circ\text{C}$  une

composition rhéofluidifiante contenant de la paraffine liquide, de l'huile de ricin hydrogénée et de la silice colloïdale.

5 La Demanderesse a démontré que le caractère rhéofluidifiant des compositions pour remplissage de gélules de l'art antérieur, bien que nécessaire pour assurer un bon remplissage de la gélule, se révèle néanmoins insuffisant.

10 Il est, en effet, également impératif de vérifier que la formulation au repos dans la gélule, se restructure de façon suffisamment intense et surtout suffisamment rapide, après le remplissage, pour éviter toute fuite entre les deux parties de la gélule.

15 Il est donc indispensable que la consistance de la composition au repos soit suffisante pour éviter tout écoulement de la composition entre les deux parties de la gélule.

20 Parmi les matières premières utilisées dans les compositions de remplissage classiques figurent les polyéthylèneglycols. Les polyéthylèneglycols sont destinés à dissoudre le principe actif hydrosoluble de la composition de remplissage, grâce à leurs propriétés hydrophiles (EP-276 116, EP-488 181 et EP-49 909).

25 On a constaté que l'incorporation, en tant que phase continue, de polyéthylèneglycols, et plus particulièrement de polyéthylèneglycols de basses masses moléculaires moyennes, dans la composition de remplissage peut poser de sérieux problèmes d'interactions physico-chimiques et donc de stabilité.

En particulier, ces polyéthylèneglycols sont hygroscopiques et attirent l'eau de la gélatine dans la phase continue rendant l'enveloppe cassante et fragile au cours du stockage.

30

Les compositions de remplissage de la présente invention sont avantageusement dépourvues de tout polyéthylèneglycol et, en particulier, de polyéthylèneglycol de basse masse moléculaire moyenne qui risquerait de fragiliser l'enveloppe des gélules.

La présente invention a, pour objectif, de fournir des compositions qualifiées de "thixotropes" contenant une ou plusieurs substances actives qui permettent un remplissage aisé des gélules à température ambiante, et qui garantissent l'absence de fuites entre les deux parties de la gélule sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours au scellage habituellement préconisé pour ce type de forme galénique.

Les propriétés rhéologiques des formulations de l'invention garantissent un remplissage efficace à température ambiante et une absence de fuite des gélules remplies.

On rappellera qu'une composition thixotrope liquide ou pâteuse possède un caractère rhéofluidifiant qui se manifeste par une diminution de la viscosité apparente sous l'effet d'un cisaillement croissant. En outre, toute variation des conditions de cisaillement provoque une modification structurelle différée dans le temps. C'est ainsi qu'on observe en particulier une reprise progressive, totale ou partielle, de la consistance après l'arrêt du cisaillement.

Les grandeurs rhéologiques choisies comme particulièrement représentatives de la consistance des formulations sont :

- le module complexe  $G^*$  dont la valeur est d'autant plus importante que le produit étudié est consistant et qui fait la synthèse des propriétés élastiques et visqueuses du matériau, et
- le déphasage  $\delta$  compris entre  $0^\circ$  et  $90^\circ$ , sachant qu'un déphasage supérieur à  $45^\circ$  caractérise une prédominance visqueuse et qu'inversement, un déphasage inférieur à  $45^\circ$  met en évidence une prédominance élastique caractéristique d'un matériau structuré.

La présente invention concerne des compositions thixotropes liquides ou pâteuses contenant une ou plusieurs substances actives destinées au remplissage de gélules à température ambiante, telles que :

- leur module complexe  $G^*$  est supérieur à environ 100 Pa,
- leur déphasage  $\delta$  est inférieur à environ  $45^\circ$ ,
- leur viscosité diminue à gradient de cisaillement croissant,
- sous l'effet d'un gradient de cisaillement constant  $\gamma_0$ , la viscosité desdites compositions diminue de façon différée dans le temps, et se stabilise à la valeur d'équilibre  $\eta_{eq}$  comprise entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s environ, lorsque  $\gamma_0$  est compris entre 100 et 1 000  $s^{-1}$ , et
- après arrêt dudit gradient de cisaillement, le module complexe et le déphasage desdites compositions retrouvent, au bout d'une durée  $t$  inférieure à 1 heure des valeurs  $G^*$  et de  $\delta$  respectivement supérieures à environ 100 Pa et inférieures à environ  $45^\circ$ .

Les compositions selon l'invention sont donc définies, d'une part, par leur caractère rhéofluidifiant, c'est-à-dire que leur viscosité diminue lorsque l'intensité du cisaillement croît, et, d'autre part, par la diminution de leur viscosité au cours du temps pour un cisaillement donné.

Les formulations de l'invention se fluidifient ainsi dans la machine de remplissage des gélules sous l'effet du cisaillement induit par l'agitation présente depuis la trémie d'alimentation jusqu'à la buse de répartition. Cette propriété rend particulièrement aisé le remplissage des gélules.

Pour chaque gradient de cisaillement, la viscosité des compositions de l'invention diminue au cours du temps et se stabilise finalement à une valeur d'équilibre notée  $\eta_{eq}$ . Les compositions selon l'invention présentent des viscosités à l'équilibre  $\eta_{eq}$  à 100  $s^{-1}$  et 1 000  $s^{-1}$  comprises entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s, préférentiellement entre 100 mPa.s et 1 500 mPa.s. Il n'est nullement nécessaire

de recourir à une opération de chauffage, comme l'imposent certains procédés de l'art antérieur (US-4,450,877).

5 Les compositions selon l'invention sont également définies par une reprise de consistance importante différée dans le temps.

Les compositions de l'invention, fluidifiées dans la machine de remplissage des gélules, retrouvent leur consistance initiale après un temps de repos suffisant, de façon à éviter tout risque de fuite au niveau de la gélule pleine.

10

Les formulations selon l'invention sont caractérisées par des valeurs de  $G^*$  supérieures à 100 Pa, de préférence à 1 000 Pa, et/ou des valeurs de  $\delta$  inférieures à 45°, de préférence inférieures à 25°, et/ou un temps de reprise  $t$  inférieur à 1 heure et de préférence inférieur à 30 minutes, et/ou des valeurs de  $\eta_{eq}$  comprises entre 100 mPa.s et 1 500 mPa.s lorsque le gradient de cisaillement est compris entre 100 et 1 000  $s^{-1}$ .

15

Une fois la reprise achevée,  $G^*_{eq}$  est supérieur à 100 Pa, préférentiellement 1 000 Pa, et  $\delta_{eq}$  est inférieure à 45°, préférentiellement à 25°.

20

Les gélules utilisées dans le cadre de la présente invention sont constituées de gélatine, d'un polymère cellulosique (comme l'hydroxypropylméthylcellulose) ou de tout autre polymère capable d'assurer les fonctions d'usage de la gélatine sous la forme de gélule.

25

Selon un mode de réalisation préféré, les compositions thixotropes de la présente invention sont des dispersions contenant une phase continue dispersante liquide ou pâteuse, une phase dispersée à l'état particulaire ou micellaire, modulatrice de la viscosité, et au moins une substance active présente sous la forme dissoute et/ou dispersée.

30

Les phases dispersantes de l'invention sont caractérisées par leur large éventail de polarité en terme de balance hydrophile-lipophile (HLB). Les matières premières qui entrent dans la constitution de ces phases dispersantes de



l'invention présentent des propriétés hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles d'HLB variable qui permettent la dissolution ou la dispersion de principes actifs liquides et solides, eux-mêmes hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles.

- 5 La phase continue de ces compositions est avantageusement constituée d'au moins un véhicule tel que des huiles, leurs dérivés, et plus particulièrement des esters amphiphiles présentant un HLB compris entre 3 et 15, tels que des glycérides polyglycolisés amphiphiles, comme les Labrasol® et Labrafil® commercialisés par la Société GATTEFOSSE.

10

L'utilisation de véhicules amphiphiles à tendance hydrophile représente une bonne alternative aux polyéthylèneglycols hydrophiles de l'art antérieur. Hormis les polyéthylèneglycols, les produits qui entrent classiquement dans la constitution de préparations thixotropes liquides ou pâteuses pour gélule sont  
15 plutôt lipophiles (GB-1 590 864, US-4,450,877, US-H672, EP-461 290).

15

Les phases continues amphiphiles à tendance hydrophile utilisées dans le cadre de la présente invention s'avèrent, contrairement aux excipients de l'art antérieur, parfaitement adaptées aux principes actifs hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles  
20 qu'elles solubilisent ou dispersent respectivement.

20

La phase dispersée modulatrice de la viscosité des compositions selon l'invention peut être choisie parmi des particules de silice pyrogénée hydrophile ou hydrophobe dont la taille moyenne peut être comprise entre 5 et 50 nm  
25 préférentiellement entre 7 et 20 nm et la surface spécifique comprise entre 10 et 450 m<sup>2</sup>/g préférentiellement entre 70 et 410 m<sup>2</sup>/g, comme l'Aérosil® commercialisé par la société DEGUSSA, et des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, comme les Synpéronic® commercialisés par la Société ICI, et de leurs mélanges.

30

La phase dispersée en association avec la phase continue permet d'atteindre des HLB allant jusqu'à environ 20.

La phase dispersée modulatrice de la viscosité des compositions selon l'invention représente de préférence 1 à 30 % m/m, de préférence encore 5 à 15 % m/m, de la préparation.

- 5 Les excipients entrant dans la formulation des compositions thixotropes selon l'invention sont choisis parmi les excipients pharmaceutiquement acceptables et inertes vis-à-vis des substances actives que l'on souhaite formuler.

10 En outre, ces excipients sont choisis parmi les excipients compatibles avec la tunique des gélules.

- 15 Les excipients qui entrent dans la constitution des compositions thixotropes selon l'invention sont avantageusement dotés de propriétés hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles, avec pour ces derniers une balance hydrophile, lipophile (HLB) variable, qui permettent la dissolution ou la dispersion de substances actives aussi bien hydrophiles que lipophiles. Le HLB des véhicules peut varier de  $4 \pm 1$ , pour une association de Labrafil® M1944CS et d'Aérosil®, à  $20 \pm 1$ , pour une association de Labrasol® et de Synpéronic®.

- 20 Les compositions selon l'invention contiennent une substance active qui peut être liquide, pâteuse mais aussi solide, par exemple le chlorhydrate de milnacipran (solubilité dans l'eau égale à 600 g/l), le baquimast (solubilité dans l'eau égale à 0,23 g/l), la nifédipine, le triamtérene, l'hydroxychlorure d'aluminium, le salicylate de sodium, la vancomycine, la paraméthadone et la griséofulvine.

- 25 Les gélules utilisées dans le cadre de la présente invention sont constituées de gélatine ou de tout autre polymère cellulosique, capable de remplir les fonctions d'usage de la gélatine sous la forme d'une gélule, telle que l'hydroxypropylméthylcellulose.

- 30 L'invention ne se limite pas à ces exemples et l'homme du métier pourra aisément inclure dans les compositions décrites toute substance active de son choix, qu'elle soit liquide, pâteuse ou même solide.

La présente invention concerne également l'utilisation des compositions décrites précédemment dans une préparation cosmétique, diététique, pharmaceutique ou vétérinaire.

5 La présente invention est illustrée par les exemples suivants en référence aux figures annexées :

- la figure 1 représente le rhéogramme d'une formulation de l'exemple 4 de l'invention et le rhéogramme d'une composition de l'exemple 5 dont les propriétés rhéologiques ne répondent pas aux critères de l'invention.

La contrainte est donnée en ordonnée (en Pascal) et le gradient de cisaillement (en  $s^{-1}$ ) est donné en abscisse.

- 15 • La figure 2 donne la cinétique de reprise de consistance de deux formulations de l'invention, celle de l'exemple 2 et celle de l'exemple 4.

Le module complexe exprimé en Pascal est donné en ordonnée et le temps est donné en abscisse.

- 20 • Les figures 3 et 4 représentent le pourcentage de dissolution (en ordonnée) respectivement d'une formulation de l'exemple 1 et d'une formulation de l'exemple 2, en fonction du temps (en abscisse), respectivement exprimé en heures et en minutes.

25

**EXEMPLES 1 A 7 :****a) Préparation des dispersions :**

- 5 On prépare sept dispersions contenant chacune une phase continue, une phase dispersée et une substance active.

La phase continue est constituée d'un ester amphiphile comme le Labrafil M1944CS® (HLB =  $4 \pm 1$ ) ou le Labrasol® (HLB =  $14 \pm 1$ ). On mentionnera à ce  
10 stade que les esters amphiphiles utilisables dans le cadre de l'invention peuvent présenter des HLB compris entre 3 et 15.

La phase dispersée est choisie parmi l'Aérosil 200 V® (silice pyrogénée hydrophile), l'Aérosil R 974® (silice pyrogénée hydrophobe) et le Synpéronic  
15 PE/F 68® (copolymère d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène d'HLB égal à  $29 \pm 1$ ). Lorsque la phase dispersée choisie est le Synpéronic®, le HLB de la phase dispersante passe à 20 environ.

La substance active est choisie parmi le chlorhydrate de milnacipran (solide dont  
20 la solubilité dans l'eau est égale à 600 g/l) et le baquimast (solide dont la solubilité dans l'eau est égale à 0,23 g/l).

Les préparations contenant de la silice pyrogénée comme phase dispersée sont obtenues par ajout progressif de la silice à l'ester amphiphile, sous agitation  
25 intense avantageusement comprise entre 1 000 et 3 000 tours par minute. Le mélange est ensuite placé sous vide et l'agitation est maintenue après incorporation de la silice jusqu'à homogénéité. Les préparations contenant du Synpéronic® comme phase dispersée sont obtenues par ajout progressif de Synperonic® à l'ester amphiphile, sous agitation modérée avantageusement  
30 comprise entre 400 et 800 tours par minute. Le mélange est ensuite placé sous vide et l'agitation est maintenue jusqu'à homogénéité.

Que les préparations contiennent de l'Aérosil® ou du Synperonic® comme phase dispersée modulatrice de la viscosité, la substance active choisie est toujours

ajoutée au mélange ester amphiphile/phase dispersée, à température ambiante et sous agitation modérée. La composition de chaque dispersion est détaillée dans le tableau I ci-après.

TABLEAU 1 : COMPOSITIONS ET PARAMETRES RHEOLOGIQUES  
CRITIQUES DES EXEMPLES DE DISPERSION

Exemples	Formulation : Phase continue Phase dispersée Principe actif (% m/m)	Caractérisation de la thixotropie								Stabilité : 25+/-2°C - 60% +/- 5% HR (12 mois)	
		Rhéofluidification			Reprise de thixotropie						
		Rhéogramme contrainte = f(gradient)	$\eta$ à 100 s-1 (mPa.s)	$\eta$ à 1 000 s-1 (mPa.s)	Importance de la reprise (%)	G' après reprise (Pa.)	5 après reprise (%)	150 %			
1	Labrafil M1944CS <sup>(R)</sup> Aérosil 200V <sup>(R)</sup> Chlorhydrate de Milnacipran	90% 10%	96% 4%	Rhéofluidifiant	710	360	100	3 100	5	21 s	Stable
2	Labrasol <sup>(R)</sup> Aérosil 200V <sup>(R)</sup> Chlorhydrate de Milnacipran	94% 5%	96% 4%	Rhéofluidifiant	390	190	100	1 400	8	1 s	Stable
3	Labrasol <sup>(R)</sup> Synpér. PE/F68 <sup>(R)</sup> Chlorhydrate de Milnacipran	88% 12%	93% 7%	Rhéofluidifiant	810	600	100	2 100	17	12 min	Stable
4	Labrafil M1944CS <sup>(R)</sup> Aérosil R974 <sup>(R)</sup> Baquimas <sup>(R)</sup>	90% 10%	95% 5%	Rhéofluidifiant	1 020	980	100	900	12	23 min	Stable
5	Labrasol <sup>(R)</sup> Aérosil R974 <sup>(R)</sup> Chlorhydrate de Milnacipran	90% 10%	96% 4%	Rhéo- épaississant	510	1 100	-	5	71	-	Fuites
6	Labrafil M1944CS <sup>(R)</sup> Aérosil 200V <sup>(R)</sup> Chlorhydrate de Milnacipran	96% 4%	96% 4%	Rhéofluidifiant	140	110	100	70	21	6 s	Fuites
7	Labrasol <sup>(R)</sup> Synpér. PE/F68 <sup>(R)</sup> Chlorhydrate de Milnacipran	70% 30%	96% 4%	Rhéofluidifiant	4 800	2 300	100	18 780	12	12 min	Stable

b) Propriétés rhéologiques

Les propriétés rhéologiques des sept préparations sont ensuite étudiées, en termes de rhéofluidification et de reprise de consistance.

5

- b1) La rhéofluidification a été caractérisée à 25°C en rhéologie d'écoulement sur un rhéomètre rotatif à contrainte imposée (Carri-Med CSL100).

10

Le rhéogramme "contrainte en fonction du gradient de cisaillement" est tracé pour chacune des dispersions. Le rhéogramme permet de vérifier l'aptitude d'une préparation à se fluidifier lorsque l'intensité du cisaillement croît.

15

Puisque la viscosité se définit comme étant le rapport contrainte/gradient, l'obtention d'une courbe convexe exprime une diminution de la viscosité avec le gradient de cisaillement, c'est-à-dire un comportement rhéofluidifiant, tandis que l'obtention d'une courbe concave exprime une augmentation de la viscosité avec le gradient de cisaillement, c'est-à-dire un comportement rhéo-épaississant.

20

25

La figure 1 représente le rhéogramme de deux dispersions, la dispersion 4 et la dispersion 5 dont les compositions sont rappelées dans le tableau I ci-dessus. Le tracé du rhéogramme de la dispersion 4 qui est convexe indique que la dispersion 4 est rhéofluidifiante et remplit un des critères des compositions de l'invention, tandis que celui de la préparation 5 qui est concave prouve son caractère rhéo-épaississant.

30

Le tableau I précise le caractère rhéofluidifiant ou rhéo-épaississant constaté au vu du tracé du rhéogramme de chaque dispersion.

Les formulations sont également soumises à des gradients de cisaillement constants du même ordre de grandeur que ceux mis en œuvre au niveau d'une machine de remplissage de gélules de type classique ( $100 \text{ s}^{-1}$  pour

les canalisations de la machine,  $1\,000\text{ s}^{-1}$  pour le rétrécissement à la sortie de la buse d'injection).

5 On constate pour chaque gradient de cisaillement une diminution de la viscosité au cours du temps qui se stabilise finalement à une valeur d'équilibre notée  $\eta_{eq}$ . Les résultats sont présentés dans le tableau I.

10 Les sept dispersions présentent des viscosités à l'équilibre, à un gradient  $100\text{ s}^{-1}$  ou  $1\,000\text{ s}^{-1}$ , comprises entre  $100\text{ mPa.s}$  et  $5\,000\text{ mPa.s}$ .

15 Ces valeurs de viscosité s'avèrent par conséquent adaptées au remplissage automatique des gélules. Il n'est nullement nécessaire de fluidifier davantage nos dispersions thixotropes en élevant la température de remplissage comme le préconisent les auteurs du brevet US-4 450 877.

20 b2) Les conditions rhéologiques relatives à la reprise de thixotropie et qui garantissent l'absence de fuites à long terme ont été déterminées à  $25^{\circ}\text{C}$  en rhéologie dynamique sur rhéomètre rotatif de type Couette à contrainte imposée (Carri-Med CSL100).

25 Ce mode d'étude permet, contrairement à la rhéologie d'écoulement, d'apprécier la consistance d'un matériau "au repos" puisqu'il est possible d'appliquer au matériau des déformations notablement plus faibles qu'en écoulement.

30 Les sept dispersions sont préalablement soumises pendant 15 min. à un cisaillement de  $1\,000\text{ s}^{-1}$ .

Les paramètres retenus pour caractériser la reprise de consistance sont l'importance de la reprise (exprimée en pourcentage), le module complexe  $G^*$  après la reprise (en Pascal) et le déphasage  $\delta$  1 heure après la suppression du cisaillement (en degré) ainsi que le temps  $t_{50\%}$  au bout duquel la reprise est achevée à 50 % par rapport à  $G^*_{eq}$ . Les résultats sont résumés dans le tableau I ci-dessus.



Le pourcentage de reprise de consistance des dispersions rhéofluidifiantes 1, 2, 3, 4, 6 et 7 est égal à 100 %. La reprise est donc totale. Les valeurs de la reprise  $G^*$  après 1 heure sont totales et supérieures à 100 Pa pour les préparations 1 à 4 et 7, mais inférieures à 100 Pa pour les préparations 5 et 6 atteignant respectivement les valeurs de 5 et 70 Pa.

$\delta$  après la reprise est inférieur à  $25^\circ$  pour toutes les dispersions à l'exception de la dispersion 5 (égal à  $71^\circ$ ).

$t_{50\%}$  est inférieur à 30 min. pour les cinq dispersions rhéofluidifiantes.

Les dispersions 1, 2, 3, 6 et 7, présentent donc une reprise rapide et totale de leur consistance qui est, en outre, importante.

La figure 2 donne l'évolution de  $G^*$  en fonction du temps pour les dispersions 2 et 4. On constate que la reprise de consistance de la dispersion 2 est très rapide ( $t_{50\%} = 1$  s) et importante ( $G^*$  après reprise = 1 400 Pa), celle de la dispersion 4 est plus lente ( $t_{50\%} = 23$  min.) et importante ( $G^*$  après reprise = 900 Pa).

### c) Etude de stabilité des gélules

Une fois les propriétés rhéologiques des dispersions étudiées, les dispersions sont réparties en gélules de gélatine à fermeture classique de taille 1 à température ambiante à l'aide d'une machine de remplissage de type industriel. Le remplissage s'effectue avec un coefficient de variation sur la masse de la gélule remplie systématiquement inférieur à 1,5 %.

Les gélules remplies sont stockées pendant 12 mois à l'étuve ( $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  – 60 % HR  $\pm$  5 % HR) pour vérifier l'absence de fuites et de déformations au niveau de la tunique de la gélule. Seules les gélules contenant les préparations 5 et 6 présentent des fuites durant le stockage.

d) Etude de libération in vitro des gélules

5 Des études de libération in vitro réalisées en Dissolutest (eau à  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 100 tpm) ont été menées. Les résultats des préparations 1 et 2 apparaissent respectivement au niveau des figures 3 et 4.

10 La libération du chlorhydrate de milnacipran (principe actif solide et hydrosoluble) est d'autant plus rapide que la phase continue est hydrophile.

Pour les conditions opératoires retenues, la préparation 2 (figure 4) contenant un ester amphiphile à tendance hydrophile ( $\text{HLB} = 14$ ) libère le principe actif beaucoup plus rapidement que la préparation 1 (figure 3) contenant un ester amphiphile à tendance lipophile ( $\text{HLB} = 4 \pm 1$ ).

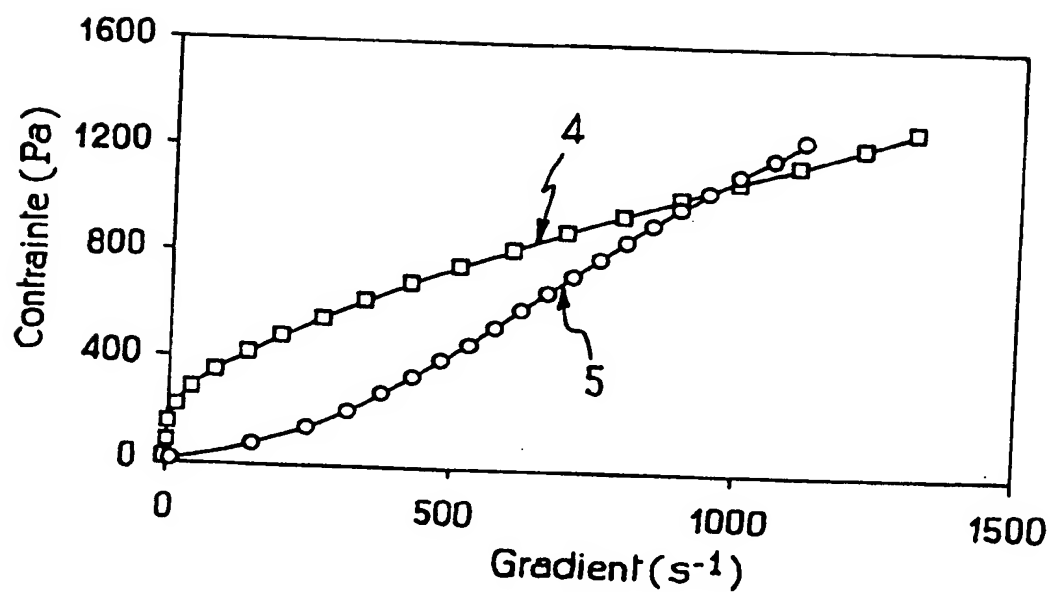
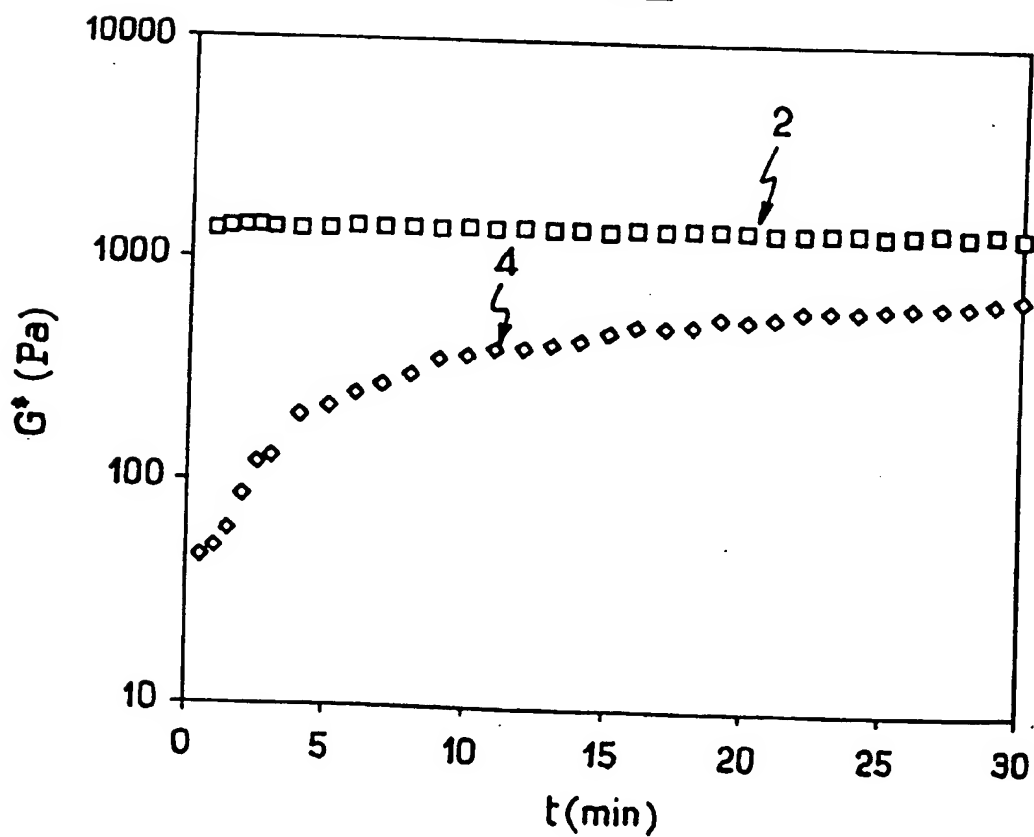
15 Le choix de la phase continue permet donc d'adapter la vitesse de libération du principe actif.

## REVENDICATIONS

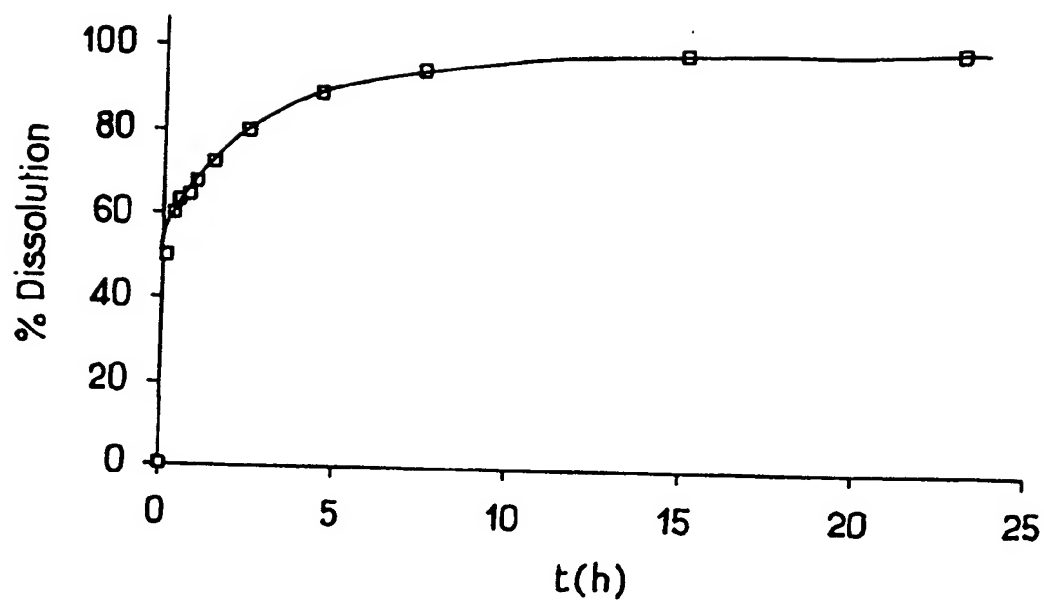
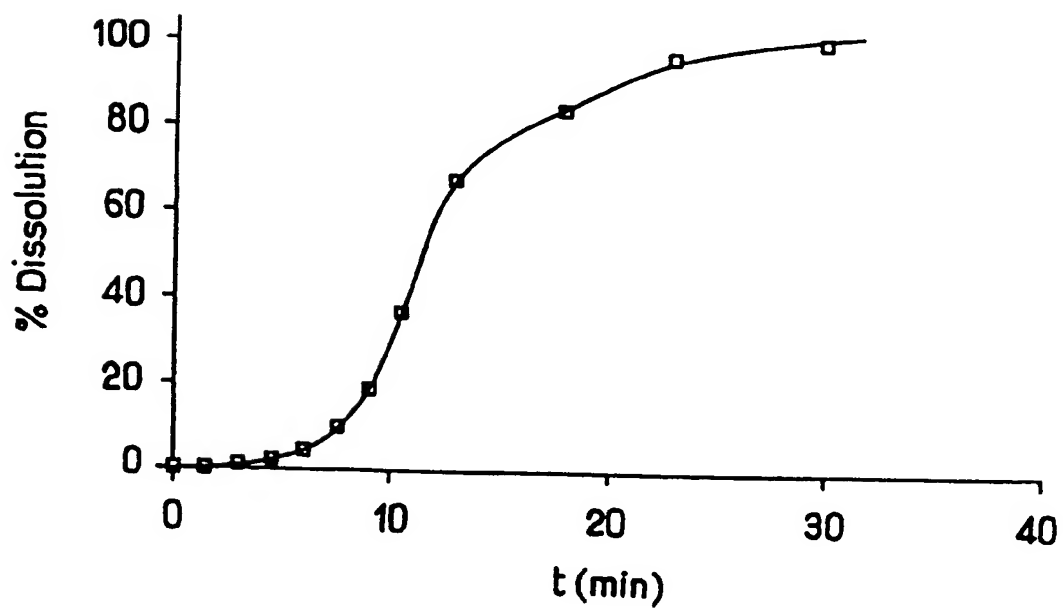
1. Compositions thixotropes liquides ou pâteuses contenant une ou plusieurs substances actives destinées au remplissage de gélules à température ambiante, telles que :
- leur module complexe  $G^*$  est supérieur à environ 100 Pa,
  - leur déphasage  $\delta$  est inférieur à environ  $45^\circ$ ,
  - leur viscosité diminue à gradient de cisaillement croissant,
  - sous l'effet d'un gradient de cisaillement constant  $\gamma_0$ , la viscosité desdites compositions diminue de façon différée dans le temps, et se stabilise à la valeur d'équilibre  $\eta_{eq}$  comprise entre 10 mPa.s et 10 000 mPa.s environ, lorsque  $\gamma_0$  est compris entre 100 et 1 000  $s^{-1}$ , et
  - après arrêt dudit gradient de cisaillement, le module complexe et le déphasage desdites compositions retrouvent, au bout d'une durée  $t$  inférieure à 1 heure des valeurs de  $G^*$  et de  $\delta$  respectivement supérieures à environ 100 Pa et inférieures à environ  $45^\circ$ .
2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que :
- $G^*$  est supérieur à 1 000 Pa, et/ou
  - $\delta$  est inférieur à  $25^\circ$  et/ou
  - $\eta_{eq}$  est compris entre 100 et 1 500 mPa.s, lorsque  $\gamma_0$  est compris entre 100 et 1 000  $s^{-1}$ , et/ou
  - $t$  est inférieur à 30 min.
3. Compositions selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que ce sont des préparations contenant une phase continue dispersante, une phase dispersée et au moins une substance active.

4. Compositions selon la revendication 3, caractérisées en ce que la phase continue est constituée d'au moins un véhicule tel que des esters amphiphiles présentant un HLB compris entre 3 et 15, et plus particulièrement les glycérides polyglycolisés.  
5
5. Compositions selon la revendication 3 ou 4, caractérisées en ce que la phase dispersée est choisie parmi des particules de silice pyrogénée hydrophile ou hydrophobe, et des copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, ces derniers permettant d'atteindre, en association avec la phase continue, des HLB allant jusqu'à environ 20.  
10
6. Compositions selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisées en ce que la substance active est liquide, pâteuse ou solide.  
15
7. Compositions selon la revendication 6, caractérisées en ce que la substance active est choisie parmi le chlorhydrate de milnacipran, le baquimast, la nifédipine, le triamtérène, l'hydroxychlorure d'aluminium, le salicylate de sodium, la vancomycine, la paraméthadone et la griséofulvine.  
20
8. Compositions selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisées en ce que la phase dispersée des préparations selon l'invention représente 1 à 30 % m/m de la préparation.
- 25 9. Compositions selon la revendication 8, caractérisées en ce que la phase dispersée des dispersions selon l'invention représente 5 à 15 % m/m de la préparation.
- 30 10. Compositions selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce que les gélules sont constituées de gélatine ou de tout autre polymère cellulosique, capable de remplir les fonctions d'usage de la gélatine sous la forme d'une gélule, tel que l'hydroxypropylméthylcellulose.

1 / 2

FIG. 1FIG. 2

2 / 2

FIG. 3FIG. 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01614

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 365 338 A (KALI CHEMIE PHARMA G.M.B.H.) 21 April 1978 (1978-04-21) page 3, line 17 - line 22 page 6; example 3 ---	1-6,8-10
Y	EP 0 461 290 A (HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK) 18 December 1991 (1991-12-18) cited in the application the whole document ---	1-6,8-10
Y	EP 0 517 412 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 9 December 1992 (1992-12-09) the whole document --- -/--	1-6,8-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 1999

Date of mailing of the international search report

28/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01614

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 41622 A (R.P. SCHERER CORPORATION) 27 December 1996 (1996-12-27) page 8, line 28 -page 9, line 21 page 12, line 18 - line 25 page 13, line 18 - line 21 ---	1-10
P,Y	FR 2 761 265 A (SANOFI SOCIÉTÉ ANONYME) 2 October 1998 (1998-10-02) page 9; examples 2,3 claims 1,11 -----	1-6,8-10



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intr. International Application No

PCT/FR 99/01614

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2365338	A	21-04-1978	DE 2631214 A	26-01-1978
			DE 2652508 A	24-05-1978
			DE 2654386 A	08-06-1978
			DE 2654844 A	08-06-1978
			AU 2692777 A	18-01-1979
			BE 856756 A	12-01-1978
			DD 131344 A	21-06-1978
			DK 313277 A	13-01-1978
			ES 460642 A	16-07-1978
			FI 772160 A, B,	13-01-1978
			GR 70745 A	14-03-1983
			JP 53029917 A	20-03-1978
			NL 7707567 A	16-01-1978
			PT 66789 A, B	01-08-1977
			SE 7708040 A	13-01-1978
			US 4202888 A	13-05-1980
			ZA 7704150 A	30-05-1978
			AT 496277 A	15-02-1981
			CA 1087985 A	21-10-1980
			GB 1544576 A	19-04-1979
			IE 45448 B	25-08-1982
			IL 52472 A	30-11-1980
			NZ 184612 A	18-12-1978
EP 461290	A	18-12-1991	AT 99939 T	15-01-1994
			DE 59004243 D	24-02-1994
			DK 461290 T	21-02-1994
EP 517412	A	09-12-1992	AU 1766592 A	08-01-1993
			WO 9221348 A	10-12-1992
WO 9641622	A	27-12-1996	AU 6090196 A	09-01-1997
			BR 9608962 A	29-06-1999
			CA 2223768 A	27-12-1996
			CN 1191480 A	26-08-1998
			EP 0833621 A	08-04-1998
			JP 11507667 T	06-07-1999
FR 2761265	A	02-10-1998	AU 7052698 A	22-10-1998
			WO 9843635 A	08-10-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 99/01614

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 365 338 A (KALI CHEMIE PHARMA G.M.B.H.) 21 avril 1978 (1978-04-21) page 3, ligne 17 - ligne 22 page 6; exemple 3 ---	1-6,8-10
Y	EP 0 461 290 A (HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMAWERK) 18 décembre 1991 (1991-12-18) cité dans la demande le document en entier ---	1-6,8-10
Y	EP 0 517 412 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 9 décembre 1992 (1992-12-09) le document en entier ---	1-6,8-10
	--- -/-	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D...de Internationale No

PCT/FR 99/01614

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 41622 A (R.P. SCHERER CORPORATION) 27 décembre 1996 (1996-12-27) page 8, ligne 28 - page 9, ligne 21 page 12, ligne 18 - ligne 25 page 13, ligne 18 - ligne 21 ---	1-10
P,Y	FR 2 761 265 A (SANOFI SOCIÉTÉ ANONYME) 2 octobre 1998 (1998-10-02) page 9; exemples 2,3 revendications 1,11 -----	1-6,8-10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Office International No

PCT/FR 99/01614

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2365338 A	21-04-1978	DE 2631214 A	26-01-1978
		DE 2652508 A	24-05-1978
		DE 2654386 A	08-06-1978
		DE 2654844 A	08-06-1978
		AU 2692777 A	18-01-1979
		BE 856756 A	12-01-1978
		DD 131344 A	21-06-1978
		DK 313277 A	13-01-1978
		ES 460642 A	16-07-1978
		FI 772160 A, B,	13-01-1978
		GR 70745 A	14-03-1983
		JP 53029917 A	20-03-1978
		NL 7707567 A	16-01-1978
		PT 66789 A, B	01-08-1977
		SE 7708040 A	13-01-1978
		US 4202888 A	13-05-1980
		ZA 7704150 A	30-05-1978
		AT 496277 A	15-02-1981
		CA 1087985 A	21-10-1980
		GB 1544576 A	19-04-1979
		IE 45448 B	25-08-1982
		IL 52472 A	30-11-1980
		NZ 184612 A	18-12-1978
EP 461290 A	18-12-1991	AT 99939 T	15-01-1994
		DE 59004243 D	24-02-1994
		DK 461290 T	21-02-1994
EP 517412 A	09-12-1992	AU 1766592 A	08-01-1993
		WO 9221348 A	10-12-1992
WO 9641622 A	27-12-1996	AU 6090196 A	09-01-1997
		BR 9608962 A	29-06-1999
		CA 2223768 A	27-12-1996
		CN 1191480 A	26-08-1998
		EP 0833621 A	08-04-1998
		JP 11507667 T	06-07-1999
FR 2761265 A	02-10-1998	AU 7052698 A	22-10-1998
		WO 9843635 A	08-10-1998